

选择性雌激素受体调节药的临床应用

钱建中

(江苏省溧阳市第三人民医院药剂科, 213331)

[摘要] 综述了选择性雌激素受体调节药对绝经后妇女乳腺癌、骨质疏松症及对子宫、心血管系统的影响。介绍了他莫昔芬、托瑞米芬、他莫昔芬衍生物及苯并噻吩类化合物等几种雌激素受体调节药。

[关键词] 雌激素受体调节药; 临床研究

[中图分类号] R977.12

[文献标识码] B

[文章编号] 1004-0781(2002)03-0168-02

本文主要介绍一些选择性雌激素受体调节药治疗绝经后妇女乳腺癌、防治骨质疏松症及其对子宫、心血管系统影响的最新研究动态^[1~3]。

1 他莫昔芬

目前仍作为外科手术及早期放、化疗的辅助治疗,但推荐坚持使用至少 5 年以上,与不用他莫昔芬相比,有效率提高约 45%,痊愈率提高约 25%。但连续使用 10 a 以上,使对侧乳腺癌发生率降低约 40%,这一结论似乎是肯定的。他莫昔芬对乳腺癌患者有雌激素受体拮抗药作用,对骨骼系统、子宫和心血管系统具有雌激素受体激动药作用,能保持绝经后的乳腺癌患者椎骨、髌骨中矿物质密度,降低发生冠心病的危险。对健康的绝经后妇女,也能保持髌骨中矿物质密度,降低血清胆固醇。但两项对生育年龄妇女的研究发现,他莫昔芬使髌骨中矿物质密度降低,推断当体内雌激素浓度低时,他莫昔芬呈雌激素样作用,反之呈雌激素受体拮抗药作用。另据美国国产癌症研究所的一项预防乳腺癌试验(NSABP-1),研究结果表明,他莫昔芬能降低约 45% 的乳腺癌发病率,避免骨质疏松引起的骨折。但健康绝经期妇女长期使用有副作用,如阴道分泌物明显增多,子宫内膜癌危险明显提高(与安慰药相比高达 6 倍以上),显著增加静脉血栓危险,40% 服用他莫昔芬的妇女,至少有 1 次发生潮热,服用安慰药的妇女发生率仅 20%。

2 托瑞米芬

与他莫昔芬临床疗效及不良反应相似。据对 49 例绝经后结节性乳腺癌妇女随机对比试验表明,两种药物均能降低血清总低密度脂蛋白(LDL)胆固醇,但托瑞米芬能使高密度脂蛋白(HDL)增加 14%。来自芬兰的一项研究报告,30 例绝经后患乳腺癌的妇女服用托瑞米芬 $40 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$,与服用他莫昔芬 $20 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 相比,对骨代谢和髌骨中矿物质密度等生化指标的影响相似,

[作者简介] 钱建中(1971-),男,江苏溧阳人,药师。但强度较弱。服用两种药物 1 a 后骨降解程度分别降低 33% 和 16%,骨周转量降低 25%。同一批患者服用他莫昔芬 1 a 后髌骨和腰椎矿物质密度分别平均增加 1% 和 2%,服用托瑞米芬则无变化。

3 他莫昔芬衍生物

目前临床上使用最多的他莫昔芬衍生物有米普昔芬、艾多昔芬两种。米普昔芬用于进行性乳腺癌。最近一些研究人员对艾多昔芬抗骨质疏松和治疗乳腺癌的作用进行了研究。结果表明,艾多昔芬吸收很快(2~8 h),清除半衰期为 15 h,完全消除需 23 d,6~12 周后达到稳定水平。以上药代动力学结果表明,长期使用,每天服药次数可减少 1 次。另据 331 例绝经后骨质减少妇女(平均 57 岁)的研究显示,每日服用 5 或 10 mg 艾多昔芬,连用 3 个月,与安慰药相比,能减少骨吸收 25%,显著降低 LDL,作用呈剂量依赖性。主要副作用与剂量相关,表现为潮热、白带异常、子宫内膜增厚。

4 苯并噻吩类化合物:雷洛昔芬

雷洛昔芬最初用于治疗他莫昔芬耐受性乳腺癌,对雌激素受体的两种亚型均有高度亲和力。绝经妇女早期服用雷洛昔芬 $60 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 和 31 周后,尿钙和骨吸收均减少,体内钙平衡得到改善。据一项多中心的,随机双盲试验显示, $60 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 雷洛昔芬服用 2 a 后腰椎和髌骨中矿物质密度提高 2.4%,总体髌骨中矿物质密度提高 2.0%,血清中骨专一性碱性磷酸酯酶减少 23.1%,尿中 I 型胶原 C 末端肽/肌酸酐的排泄减少 34.0%。服用雷洛昔芬发生潮热的比例与安慰药无差异性 or 略高。服用雷洛昔芬 24 个月后子宫内膜厚度与安慰药组差异无显著性,阴道出血情况、白带及乳房疼痛差异均无显著性。雷洛昔芬 60 或 $120 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 治疗 2 a,与采用钙或维生素 D 治疗相比,脊椎骨折的危险性降低 50%。在预防性研究中,腰椎和髌骨中矿物质密度增加 2%~3%,骨代谢的各项指标均降低。雷洛昔芬的副作用是静脉血栓、潮热和原发性腿

抽搐,但乳腺癌扩散的危险降低 2/3。

[参考文献]

[1] 董凤英. 雌激素对大鼠血小板聚集性的影响[J]. 第一军医大学学报,2000,20(2):187-188.

[2] 孙 兰. 在人的类成骨细胞 TE85 中雌激素对活性维生素 D 作用的影响[J]. 药学报,2000,35(6):413-416.
 [3] 俞映明. 混合雌激素片在绝经后妇女取器中的应用[J]. 中国临床药理学杂志,2000,9(3):186-187.

硝苯地平治疗慢性肛裂 62 例

孙 刚,朱翠兰,陈玉成

(河南省信阳市中心医院药剂科,464000)

[摘要] 目的:对硝苯地平片治疗慢性肛裂的疗效进行临床观察。方法:治疗组慢性肛裂患者 62 例,用硝苯地平 20 mg,bid,po,8 周为 1 个疗程,并用 1: 5 000 的高锰酸钾温水坐浴,bid 或 tid。对照组健康志愿者 20 例,服用硝苯地平 20 mg,bid,5 d 为 1 个疗程,观察治疗前后各项指标的变化。结果:治疗组最大肛门静息压(MRP)下降 35.0%,对照组 MRP 下降 36.0% ($P < 0.01$),疗程结束后,治疗组 MRP 下降 30.0%,对照组下降 28.0% ($P < 0.01$)。两组间差异无显著性 ($P > 0.05$),服用硝苯地平片治疗慢性肛裂有效率 95.2%,不良反应轻微。结论:硝苯地平治疗慢性肛裂疗效确切。

[关键词] 硝苯地平;肛裂,慢性

[中图分类号] R972.4;R657.14

[文献标识码] A

[文章编号] 1004-0781(2002)03-0169-01

肛裂的发生与肛门内括约肌张力过高,导致肛门静息压升高有关,久治不愈形成慢性肛裂(陈旧性肛裂),目前多采用手术治疗,但可导致肛门内括约肌难以修复的损伤,1/3 接受手术患者发生不同程度的大便失禁^[1];1998 年以来,笔者采用口服硝苯地平片已治愈慢性肛裂 62 例。

1 资料与方法

1.1 临床资料 治疗组慢性肛裂患者 62 例,男 37 例,女 25 例,年龄 22~53 岁,平均 32.6 岁,病程 3~15 a,平均 7.2 a。对照组(健康志愿者)20 例,男 13 例,女 7 例,年龄 25~50 岁,平均 35.1 岁,无肛裂、痔疮等肛肠疾病。两组均无低血压病史。通过两组用药后最大肛门静息压(MRP)下降是否同样显著,以考证硝苯地平在正常生理与病理条件下降低 MRP 的药效作用是否有差异。

1.2 治疗方法 治疗组:硝苯地平(上海天平制药厂生产,批号:980922)20 mg,bid,po,8 周为 1 个疗程,坚持用 1: 5 000 的高锰酸钾温水坐浴,bid 或 tid,便后坐浴 1 次,松弛肛门括约肌,保持创面清洁;对照组用硝苯地平片 20 mg,bid,po,5 d 为 1 个疗程。服用前后,测定两组 MRP 均下降。

1.3 疗效评定标准 根据肛诊检查评定疗效,痊愈:肛裂消失,疼痛流血症状消失。显著:肛裂口变小,疼痛流血症状消失。无效:无变化或有发展^[1]。

师。

2 结果

2.1 最大肛门静息压变化 用药第 1 天,治疗组患者 MRP 下降 35.0% ($P < 0.01$),对照组健康志愿者 MRP 下降 36.0% ($P < 0.01$),疗程结束后,治疗组患者 MRP 下降 30.0% ($P < 0.01$),对照组健康志愿者 MRP 下降 28.0% ($P < 0.01$)。两组间 MRP 下降差异无显著性 ($P > 0.05$)。

2.2 临床疗效 经 8 周治疗后,62 例慢性肛裂患者痊愈 45 例,显效 14 例,无效 3 例,有效率 95.2%。

2.3 不良反应 主要有颜面潮红 51 例,轻微头痛、眩晕 15 例,没有体位性低血压或大便失禁。

3 讨论

硝苯地平为钙离子拮抗药,拮抗 Ca^{2+} 跨膜内流,使外周动脉舒张,降低外周阻力^[2];临床观察表明,硝苯地平可降低肛门内括约肌的静息张力减轻肌肉收缩,从而治愈慢性肛裂;临床疗效确切,安全性高,仅有头痛、眩晕、脸部发热发红等轻微不良反应,长期应用引起水钠潴留,可加用利尿药^[3]。口服硝苯地平片治愈慢性肛裂,为慢性肛裂无损伤治疗研究作了可靠探索,进一步证实硝苯地平在非心血管疾病中的应用价值。

[参考文献]

[1] 黄乃健,主编. 中国肛肠病学[M]. 济南:山东科学技术出版社,1996. 657.
 [2] 陈新谦,主编. 新编药理学[M]. 第 14 版. 北京:人民卫生出版社,1992. 362.

[收稿日期] 2001-01-18

[作者简介] 孙 刚(1964-),男,河南息县人,主管药